

PCT/JP 2004/010765

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

22. 7. 2004

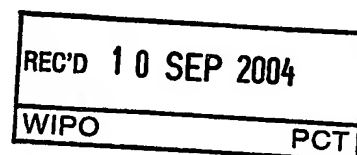
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 7 月 2 2 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 9 9 5 9 3  
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 9 9 5 9 3]

出 願 人  
Applicant(s): 協和醗酵工業株式会社

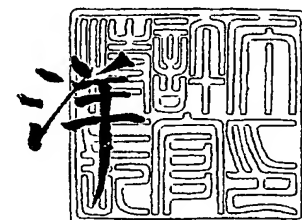


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 2 6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 H15-144A4

【提出日】 平成15年 7月22日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 38/06

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業株式会社 本社内

【氏名】 古川 令

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業株式会社 本社内

【氏名】 河部 秀男

【発明者】

【住所又は居所】 青森県十和田市東 2 4 番町 4 1 - 1

【氏名】 大堀 均

【発明者】

【住所又は居所】 青森県十和田市西 3 番町 2 3 - 2 5

【氏名】 向井 孝夫

【発明者】

【住所又は居所】 青森県十和田市東 2 1 番町 3 1 - 2 7

【氏名】 松本 光代

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代表者】 松田 譲

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 図面 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 コロナウイルス感染症の予防または治療用組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩を含有するコロナウイルス感染症の予防または治療用組成物。

【請求項 2】 組成物が、1 種以上の酸化防止剤を含有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】 コロナウイルスが、重症急性呼吸器症候群（以下、SARS と略す）ウイルスである請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 4】 組成物が、医薬である請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】 医薬が、経口剤、注射剤、鼻エアロゾル剤または吸入剤である請求項 4 記載の組成物。

【請求項 6】 組成物が、食品または食品添加物である請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、コロナウイルス症の予防または治療用組成物に関する。

【0002】

【従来技術】

コロナウイルスは人、豚、牛、鶏などに感染する RNA ウイルスであり、人では風邪の原因ウイルスとしてインフルエンザウイルスと共に古くから知られているが、コロナウイルスとインフルエンザウイルスは以下の点において異なっている。

【0003】

すなわち、コロナウイルスは一本鎖のプラス鎖 RNA ウイルスであるのに対し、インフルエンザウイルスは一本鎖のマイナス鎖 RNA ウイルスである（非特

許文献 1～3 参照)。また、インフルエンザウイルス A, B とコロナウイルスが認識するレセプターのシアル酸分子種は異なっている (非特許文献 4 および 5 参照)。

#### 【0004】

また、インフルエンザウイルスの場合、膜に存在するスパイク糖蛋白質の 1 つであるヘマグルチニン (HA) の 1 塩基置換によって宿主域を変えることが報告されており、加えて抗体圧等の刺激によって抗原を変化させることで宿主からの攻撃を逃れていることが知られている (非特許文献 6 参照) のに対し、コロナウイルスの場合、以下に記載したウイルス RNA の転写過程に起因し、容易に変異すると考えられている。

#### 【0005】

インフルエンザウイルスとコロナウイルスのウイルス RNA の転写過程は、以下の点で相違する。インフルエンザウイルスのウイルス RNA の転写は宿主細胞の核内で行われ、ウイルス RNA は、宿主細胞の mRNA の 5' 末端部に存在する CAP を自らの 3' 末端部分にプライマー様に付加することによってウイルス鋳型 RNA を合成する (非特許文献 7 参照)。このためインフルエンザウイルスでは、アクチノマイシン D や  $\alpha$ -アamaniチンといった RNA ポリメラーゼの阻害剤によって宿主側の mRNA 合成をブロックすることでその増殖が阻害されることが明らかにされている (非特許文献 8 および 9 参照)。

#### 【0006】

一方、コロナウイルスの転写は宿主細胞の細胞質で行われる。その過程についての詳細は現段階においては不明だが、少なくとも宿主の mRNA を利用した転写は行われないことが知られている。したがって、アクチノマイシン D や  $\alpha$ -アamaniチンといった薬剤ではほとんどの場合阻害されない (非特許文献 10 参照)。

#### 【0007】

重症急性呼吸器症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome。以下、SARS と略す) ウイルスは、野生動物が起源とも思われる新規なコロナウイルスで、SARS ウイルスが引き起こす SARS の患者数は、全世界で感染者数 8439

人超、死亡者 812 人（2003 年 7 月 3 日現在）と死亡率が高く、その治療、予防対策は世界的な急務となっている。SARS ウィルスは、75% のアルコールなどの殺菌剤や消毒剤で死滅させることができることは知られているが、ワクチンを初めとする感染の予防や治療に有効な薬剤は知られていない。

【0008】

グルタチオンは  $\gamma$ -L-Glu-L-Cys-Gly の構造を有するトリペプチドで、アルコールにより生じるアセトン血症の治療剤として知られている。

グルタチオンには、コロナウィルスと薬物感受性が異なる前記インフルエンザウィルス感染症の予防または治療効果があることが知られている（特許文献 1 参照）が、コロナウィルス感染症の予防または治療効果があることは知られていない。

【0009】

【非特許文献 1】

J. Virol., 29, 293-300(1979)

【0010】

【非特許文献 2】

Am. J. Vet. Res., 37, 1031-41(1976)

【0011】

【非特許文献 3】

ウィルス、第 52 巻、55-59 頁、2002 年

【0012】

【非特許文献 4】

J. Virol., 65, 6232-6273(1991)

【0013】

【非特許文献 5】

Virology, 189, 121-31(1992)

【0014】

【非特許文献 6】

ウィルス、第 51 巻、193-200 頁、2001 年

【0015】

【非特許文献7】

J. Gen. Virol., 83, 723-34(2002)

【0016】

【非特許文献8】

Philos Trans R. Soc. Lond. B Biol. Sci., 288, 359-70(1980)

【0017】

【非特許文献9】

Arch. Virol., 141, 1587-94(1996)

【0018】

【非特許文献10】

Advances in virus research, 48, 1-100(1997)

【0019】

【特許文献1】

国際公開第98/30228号パンフレット

【0020】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、コロナウィルス感染症の予防または治療に有効な組成物を提供することを目的とする。

【0021】

【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(6)に関する。

(1)還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩を含有するコロナウィルス感染症の予防または治療用組成物。

(2)組成物が、1種以上の酸化防止剤を含有する上記(1)の組成物。

(3)コロナウィルスが、SARSウィルスである上記(1)または(2)の組成物。

(4)組成物が、医薬である上記(1)～(3)のいずれか1つの組成物。

(5)医薬が、経口剤、注射剤、鼻エアロゾル剤または吸入剤である上記(4)

の組成物。

(6) 組成物が、食品または食品添加物である上記 (1) ~ (3) のいずれか 1 つの組成物。

#### 【0022】

##### 【発明の実施の形態】

本発明において、還元型グルタチオンとは  $\gamma$ -L-Glu-L-Cys-Gly の構造を有するトリペプチドを表し、酸化型グルタチオンとは還元型グルタチオン 2 分子が S-S 結合により結合したグルタチオンジペプチドを表す。

本発明で用いられる還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンは、どのような製造法によって得られたものであってもよく、還元型グルタチオンの製造法としては、例えば、酵母等の微生物からの抽出法 (Methods in Enzymology, 3, 603(1957)、化学合成法 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 2529(1980)、酵素法 (特開昭61-74595) 等、酸化型グルタチオンの製造法としては、Acta Biochim. Pol., 17, 175(1970)記載の方法をあげることができる。

#### 【0023】

以下に、還元型グルタチオンの製造法として、還元型グルタチオンの化学合成法、および酵母からの抽出法を例示する。

#### 【0024】

##### 1. 還元型グルタチオンの化学合成法

還元型グルタチオンは、Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 2592(1980)記載の方法にしたがって化学合成することができる。

#### 【0025】

N-ホルミル-L-2-アミノ-4-シアノ酪酸エチルエステルを、エチル-L-システイニルグリシネートと縮合して、(4R)-2-[(3S)-3-エトキシカルボニル-3-(ホルミルアミノ)プロピル]-4-(エトキシカルボニルメチルカルバモイル)-2-チアゾリンを取得し、続いてアセトン水溶液中、約-15℃でケン化した後、希薄硫酸 (pH 4) で処理することにより、ホルミルグルタチオンを得る。次に、0.5 mmol/l の硫酸で加水分解することによりホルミル基を除去し、遊離グルタチオンを得る。必要に応じて、さらに精製する。



このさらなる精製では、遊離グルタチオンをその銅チオレートに転化した後、硫化水素で処理することにより、純粋なグルタチオンを得ることができる。

#### 【0026】

##### 2. 還元型グルタチオンの酵母からの抽出法

還元型グルタチオンは、Methods in Enzymology, 3, 603(1957) 記載の方法にしたがって酵母から抽出することができる。

#### 【0027】

酵母エキスを、等重量の10%トリクロロ酢酸(TCA)を添加する。遠心分離により得られた残留物を、TCAの最初の容積の半分でさらに二回抽出する。抽出物を合わせて、そこに、抽出物の容積の4分の1量の塩化カドミウム溶液を添加する。10mol/lの水酸化ナトリウムを添加することにより溶液のpHを5にした後、重炭酸塩でpH6.5に調整する。沈殿したカドミウム錯体を、0℃で1時間保持した後、氷冷蒸留水で2回洗浄する。沈殿を最小量の2mol/lの硫酸に溶解した後、グルタチオンの取得予想量10mg当たり3mlの0.5mol/lの硫酸を添加する。必要に応じて溶液を濾過し、グルタチオンの存在量を、アリコット単位で求める。溶液を40℃に暖め、グルタチオン10mg当たり2.5mgの酸化銅を含有する酸化銅懸濁液を、穏やかに振とうしながら滴下する。得られた沈殿を、0℃で数時間放置し、遠心分離し、0.5mol/lの硫酸で2回、蒸留水で3回及びメタノールで2回順次洗浄する。遊離グルタチオンを単離するために、グルタチオンの銅錯体を水性懸濁液中、水素により分解し、亜硫酸銅を除去した後の溶液を凍結乾燥により乾燥させる。

#### 【0028】

本発明の組成物は、還元型グルタチオンまたは酸化型グルタチオンをそれぞれ単独で含有する組成物であってもよいし、還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンを同時に含有する組成物であってもよい。

#### 【0029】

また、本発明の組成物に含まれる還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンは、それらの薬学的に許容される塩として該組成物中に存在してもよい。還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンの薬学的に許容される塩(水溶性、油

溶性又は分散性生成物の形態) としては、例えば、無機酸、有機酸又は塩基から形成される通常の新毒性塩又は四級アンモニウム塩などがあげられる。このような酸付加塩としては、例えば、アセテート、アジベート、アルギネート、アスパレート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルフェート、ブチレート、シトレート、カンファレート、カンファスルホネート、シクロペンタプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、フマレート、グルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨウダイド、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクテート、マレエート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、オキサレート、パモエート、ペクチネート、ベルスルフェート、3-フェニルプロピオネート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、スクシネート、タートレート、チオシアネート、トシレート及びウンデカノエートなどをあげることができる。塩基性塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンなどの有機塩基との塩、およびアルギニン、リシン等のアミノ酸との塩などをあげることができる。

#### 【0030】

また、塩基性窒素含有基としては、メチル、エチル、プロピル及びブチルの塩化物、臭化物並びにヨウ化物などの低級ハロゲン化アルキル、ジメチルスルフェート、ジエチルスルフェート及びジブチルスルフェートなどのジアルキルスルフェート、ジアミルスルフェート、デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルなどの塩化物、臭化物並びにヨウ化物などの長鎖ハロゲン化物、アラルキルハライド、例えば、臭化ベンジル及び臭化フェネチル等のような薬剤で四級化してよい。他の薬学的に許容される塩としては、スルフェート塩エタノールレート及びスルフェート塩などがある。

#### 【0031】

さらに、本発明は、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩、および1種以上の酸化防止剤を含有するコロナウ

ウイルス感染症の予防または治療用組成物に関する。

酸化防止剤としては、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンK、銅（酸化第二銅）、亜鉛（酸化亜鉛）、鉄（第一鉄塩）、セレン（セレン酸ナトリウム）、 $\beta$ -カロチン、ポリフェノール類、フラビノイド類、カテキンおよびケルセチン等のフラバノール類、エリオジクチオール等のフラバノン類、カルノシン酸およびカルノゾル等のジテルペノイド類、ロスマリン酸、カフェー酸、クマリン酸およびケイ皮酸等のフェノール酸、コエンザイムQ10、プロブコール、アスタキサンチンおよびリコピン等のカロテノイド類、 $\alpha$ -リポエートおよび尿酸塩からなる群より選ばれる物質をあげることができる。

#### 【0032】

本発明において、コロナウイルスとしては、SARSウイルス、ニワトリコロナウイルス、ヒト感冒コロナウイルス、ウシコロナコロナウイルス等があげられる。

本発明における組成物は、医薬、食品または食品添加物として用いることができる。

#### 【0033】

医薬としては、経口剤、口洗浄又はうがい製剤、鼻エアロゾル剤、吸入剤、点滴剤、静脈注射および筋肉注射用の注射剤、座剤などがあげられる。

経口剤は、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩を必要に応じ担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造することができる。

#### 【0034】

経口剤を製剤化する際には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、分散剤、懸濁剤、乳化剤、希釈剤、緩衝剤、抗酸化剤、細菌抑制剤等の添加剤を用いることができる。

経口剤の剤形としては、錠剤、散剤、顆粒剤、乳剤、シロップ剤、カプセル剤等があげられる。例えば、経口剤の剤形が、錠剤、散剤、顆粒剤等の場合には、乳糖、白糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニトール、ソルビトール等の糖類、バレイショ、コムギ、トウモロコシ等の澱粉、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水

素ナトリウム、塩化ナトリウム等の無機物、カンゾウ末、ゲンチアナ末等の植物末等の賦形剤、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウム等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴール、シリコン油等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロース、ゼラチン、澱粉のり液等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤などを添加して、製剤化することができる。

#### 【0035】

経口剤の剤形が乳剤およびシロップ剤等の液体調製物である場合は、水、蔗糖、ソルビトール、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバ、ペパーミント等のフレーバ類などを添加して、製剤化することができる。上記液体調製物中の還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩の濃度は、いずれの濃度であってもよく、好ましくは10mmol/l～200mmol/l、より好ましくは20～50mmol/lの濃度をあげることができる。また液体調製物のpHは、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩が安定であればいずれのpHであってもよく、好ましくは4.0～6.0の範囲をあげることができる。

#### 【0036】

経口剤の剤形がカプセル剤である場合は、硬カプセルに充填する、またはカプセル基材で被包成型し、軟カプセル剤として製剤化することができる。カプセル基材としては、ゼラチンをあげることができ、軟カプセルでは可塑性を賦与するためにグリセリンまたはソルビトールを添加する。また、必要に応じて色素、遮光剤として酸化チタン、硫酸バリウム、沈降炭酸カルシウム、防腐剤としてパラオキシ安息香酸エステル類を添加することができる。

#### 【0037】

本発明の組成物を医薬用経口剤としてヒトに投与する場合の投与量及び投与回

数は、形態、年齢、体重、症状などによって異なるが、通常、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩として1mg～10000mg、好ましくは20～2000mg、より好ましくは、50～500mgを1日1回から数回投与する。

#### 【0038】

口洗浄又はうがい製剤は、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩に、抗菌剤、界面活性剤、共界面活性剤、油、水及び他の添加剤、製剤の技術分野において公知の甘味料／矯味矯臭剤などを添加して製剤化することができる。

口洗浄又はうがい製剤に含有される還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩は、いずれの濃度であってもよく、好ましくは10mmol/l～200mmol/l、より好ましくは20～50mmol/lの濃度をあげることができる。また液体調製物のpHは、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩が安定であればいずれのpHであってもよく、好ましくは4.0～6.0の範囲をあげることができる。

#### 【0039】

鼻エアロゾル剤又は吸入剤は、医薬製剤の技術分野において周知の手法により、ベンジルアルコール又は他の適当な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン及び／又は当該技術分野において公知の他の溶解剤若しくは分散剤、界面活性剤、ゼリー化剤または緩衝剤及び他の安定化剤並びに可溶化剤を用いて、生理食塩水溶液として調製できる [Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (医薬投与剤形及び薬剤投与系), 6th edition, (1995)]。

#### 【0040】

鼻エアロゾル剤又は吸入剤として、単位投与量当たり投与される溶液又は懸濁剤の容積は、好ましくは5～400 $\mu$ l、より好ましくは50～150 $\mu$ lである。

本発明の組成物を鼻エアロゾル剤又は吸入剤としてヒトに投与する場合の投与量及び投与回数は、形態、年齢、体重、症状などによって異なるが、通常、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される

塩として、25mg～10gの量を1日に1回から数回投与する。

#### 【0041】

点滴剤、静脈注射、筋肉注射用の注射剤は、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩を水性溶剤に溶解し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造することができる。

点滴剤または注射剤を製剤化する際には、水性溶剤、非水溶性溶剤、保存剤、安定剤、無痛化剤、等張化剤、緩衝剤および賦形剤等の添加剤を用いて製剤化することができる。

#### 【0042】

水性溶剤としては、注射用水、生理食塩水およびリンゲル液など、非水溶性溶剤としては、落花生油、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油および綿実油等の植物油など、保存剤としては、フェノールおよびクレゾールなど、安定剤としては、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸ナトリウムおよびアスコルビン酸など、無痛化剤としては、ベンジルアルコールおよびクロロブタノールなど、等張化剤としては食塩およびブドウ糖など、緩衝剤としては、クエン酸塩、酢酸塩およびリン酸塩など、賦形剤としてはソルビトールなどをあげることができる。

#### 【0043】

本発明の組成物を点滴剤または注射剤としてヒトに投与する場合の投与量及び投与回数は、形態、年齢、体重、症状などによって異なるが、通常、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩として、1mg～10000mg、好ましくは20～2000mg、より好ましくは、50～500mgを1日1回から数回投与する。

#### 【0044】

上記した種々の投与剤形の投与系は、ドロPPERボトル、プラスチック製スクイズ装置、アトマイザー、ネブライザー又は医薬エアロゾル（単位投与量又は複数投与量パッケージ）であることができる。

坐剤は、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩を、常温で固体であるが、直腸腔中で液化および／または溶解

して薬剤を放出する、適当な非刺激性附形剤、例えば、ココアバター、合成グリセリドエステル又はポリエチレングリコール、と混合することにより製剤化できる。

#### 【0045】

本発明の食品添加剤は、上記で説明した経口剤と同様な方法により調製することができる。食品添加剤は、通常、必要に応じて他の食品添加剤を混合または溶解し、例えば粉末、顆粒、ペレット、錠剤、各種液剤の形態に加工製造される。

本発明の飲食品としては、飲食品中に還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩を添加したものをあげることができる。

#### 【0046】

本発明の飲食品は、飲食品中に還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩を添加する以外は、一般的な飲食品の製造方法を用いることにより、加工製造することができる。

本発明の飲食品は、例えば流動層造粒、攪拌造粒、押し出し造粒、転動造粒、気流造粒、圧縮成形造粒、解砕造粒、噴霧造粒、噴射造粒等の造粒方法、パンコーティング、流動層コーティング、ドライコーティング等のコーティング方法、パフドライ、過剰水蒸気法、フォームマット方法、マイクロ波加熱方法等の膨化方法、押出造粒機やエキストルーダー等の押出方法等を用いて製造することもできる。

#### 【0047】

本発明の飲食品は、ジュース類、清涼飲料水、茶類、乳酸菌飲料、発酵乳、冷菓、バター、チーズ、ヨーグルト、加工乳、脱脂乳等の乳製品、ハム、ソーセージ、ハンバーグ等の畜肉製品、蒲鉾、竹輪、さつま揚げ等の魚肉練り製品、だし巻き、卵豆腐等の卵製品、クッキー、ゼリー、チューインガム、キャンデー、喉飴、スナック菓子等の菓子類、パン類、麺類、漬物類、燻製品、干物、佃煮、塩蔵品、スープ類、調味料等、いずれの形態のものであってもよい。

#### 【0048】

還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容

される塩を含有する喉飴は、米国特許第3,439,089号に準じて調製することができる。

また、本発明の飲食品は、例えば粉末食品、シート状食品、瓶詰め食品、缶詰食品、レトルト食品、カプセル食品、タブレット状食品、流動食品、ドリンク剤等の形態のものであってもよい。

#### 【0049】

本発明の飲食品は、コロナウィルス感染症の予防または治療用健康食品または機能性食品等の飲食品として用いることができる。

本発明の飲食品または食品添加剤には、一般的に飲食品に用いられる食品添加剤、例えば甘味料、着色料、保存料、増粘安定剤、酸化防止剤、発色料、漂白料、防かび剤、ガムベース、苦味料、酵素、光沢剤、酸味料、調味料、乳化剤、強化剤、製造用剤、香料、香辛料抽出物等が添加されてもよい。

#### 【0050】

本発明の飲食品中への還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩、または本発明の食品添加剤の添加量は、飲食品の種類、当該飲食品の摂取により期待する効果等に応じて適宜選択されるが、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩として、通常は0.1～90重量%、好ましくは1～70重量%、特に好ましくは5～50重量%含有するように添加される。

#### 【0051】

本発明の飲食品の摂取量は、摂取形態、摂取者の年齢、体重等に応じて異なるが、通常成人に対し一日あたり還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩として、100～10000mg、好ましくは100～2000mg、特に好ましくは200～1000mgであり、1日に1回または数回に分けて摂取する。摂取期間は、特に限定はないが、通常は1日間～1年間、好ましくは1週間～3ヶ月間である。

#### 【0052】

グルタチオンのコロナウィルス増殖抑制効果を以下の試験例に示す。

試験例



Madin Darby Bovin Kidney(MDBK)cells (ATCC CCL-22) を 48 ウェルプレートを用いて、90%コンフルートになるように培養した後、リン酸緩衝生理食塩液(PBS)で2回洗浄した。

#### 【0053】

ウシ胎児血清(FBS)-free Minimum Essential Medium(MEM) [Science, 122, 501 (1952)]で希釈した各種濃度の牛コロナウイルス(BCV)のKakegawa株(日本全薬工業社から入手)[2.56~256ヘマグルチニン(HA)価/25 $\mu$ l]およびMebus株(ATCC VR-874)(0.064および0.64HA価/25 $\mu$ l)を1ウェルあたり200 $\mu$ lずつ接種し、37℃で90分間、15分間おきにプレートを動かして、インキュベーションした。PBSで3回洗浄した後、1、5、10、20または30mmol/lの還元型グルタチオンを含有する5%FBS含有MEMを500 $\mu$ l/ウェル添加し、更に37℃でインキュベートした。インキュベーション中、24、48、72および96時間で上清を100 $\mu$ l回収し、ヘマグルチニン(HA)価を測定した。

#### 【0054】

HA価は、各ウェルに0.03%のBSAを含有する25 $\mu$ lのPBSを加え、それにBCVの培養上清25 $\mu$ lを培数希釈して添加し、これに0.8%のマウス固定化赤血球を添加して、3時間後に赤血球の凝集反応を測定することにより行った。

結果を図1に示す。また、還元型グルタチオン添加後、経時的にHA価を測定した結果を図2に示す。

#### 【0055】

図1および図2は、還元型グルタチオンにコロナウイルス増殖抑制効果があることを示している。

以下に、本発明の実施例示す。

#### 【0056】

##### 【実施例】

実施例1 酸化型グルタチオンまたは還元型グルタチオンを含有するコロナウイルス感染症治療用鼻内噴霧剤の調製

酸化型グルタチオンまたは還元型グルタチオンを含有する鼻内噴霧剤を、生理食塩水[0.9% (w/v) の塩化ナトリウム水溶液] 1 ml 当たり 3 mg の酸化型グルタチオンまたは還元型グルタチオンを添加し溶解することにより調製した。

**【0057】**

実施例2 還元型グルタチオン含有コロナウィルス感染症治療用鼻内噴霧剤の調製

以下の成分を含有する鼻内噴霧剤を調製する。

**【0058】**

還元型グルタチオン	1.0 g
酢酸ナトリウム	0.3 g
メチルバラベン	0.1 g
プロピルバラベン	0.02 g
塩化ナトリウム	張性に必要な量
塩酸または水酸化ナトリウム	pH調整に必要な量
純水	総容量100 mlにする量

**【0059】**

実施例3 酸化型グルタチオン含有コロナウィルス感染症治療用鼻内噴霧剤の調製

以下の成分を含有する鼻内噴霧剤を調製する。

**【0060】**

酸化型グルタチオン	1.0 g
酢酸ナトリウム	0.3 g
メチルバラベン	0.1 g
プロピルバラベン	0.02 g
塩化ナトリウム	張性に必要な量
塩酸または水酸化ナトリウム	pH調整に必要な量
純水	総容量100 mlにする量

**【0061】**

## 実施例 4 還元型グルタチオン含有ドロップの調製 (1)

以下に記載のあめ基剤と薬剤混合物を用いてドロップを調製する。

## 【0062】

あめ基剤：

マルチトール (中粒度)	35.0 kg
コーンシロップ 43° ボーメ	21.0 kg

薬剤混合物：

ポリエチレングリコール (分子量6,000)	2.75 kg
還元型グルタチオン	5.0 kg
クエン酸	60.0 kg
ワイルドチェリー模倣フレーバ	60.0 g

あめ基剤の調製は以下のように行う。

## 【0063】

マルチトールを水 5.5 リットルに溶解し、グルコース含有コーンシロップを添加し、十分に混合する。この時点で、必要があればいずれかの所望の色素を添加して、所要の色を付与する。色素は、十分に溶解するものを用いる。

上記混合物を、125℃に加熱した蒸気ジャケットケトルに入れる。そこから、混合物を、ポンプで貯蔵容器に入れて、連続クッカーに供給する。シロップがクッカーにおけるコイルを通過するうちに、125～150℃の温度に到達し、その後、スチーム真空エジェクタにより、真空 28～29 インチに維持した受け入れケトルに約 6～7 分間供給する。この間に、水含量が約 1% 以下に減少するまで水が除去され、適当な溶融あめ基剤が形成する。溶融あめ基剤をゆっくりと冷却することで、あめ基剤を調製する。

## 【0064】

次に、還元型グルタチオン、クエン酸及び模倣フレーバ (粉末状) を、ポリエチレングリコールに添加して薬剤混合物を調製する。次に、該混合物を、約 90℃で加熱することにより流動化する。得られた熱流体混合物を、溶融あめ基剤 (温度を約 100℃又はそれよりもわずかに低い温度に低下させたもの) に、適当に混合しながら迅速に添加する。次に、全塊を、十分に混練した後、スピニング

マシンに移し、それをロゼンジ形成ダイに押し出すことで還元型グルタチオン含有ドロップを調製する。

#### 【0065】

##### 実施例 5 還元型グルタチオン含有ドロップの調製 (2)

実施例 4 で得られる薬剤混合物添加溶融あめ塊を、冷却テーブルに流し、冷却テーブル上で半固体塊に固化した後、還元型グルタチオンの単位摂取量を摂取するためのいずれか所望の形状に成形することにより、還元型グルタチオン含有ドロップを調製する。

#### 【0066】

##### 実施例 6 酸化型グルタチオン含有ドロップの調製 (1)

あめ基剤:

マルチトール (中粒度)	35.0 kg
コーンシロップ 43° ボーメ	21.0 kg

薬剤混合物:

ポリエチレングリコール (分子量6,000)	2.75 kg
酸化型グルタチオン	5.0 kg
クエン酸	60.0 kg
ワイルドチェリー模倣フレーバ	60.0 g

あめ基剤の調製は以下を行う。

#### 【0067】

マルチトールを水 5.5 リットルに溶解し、グルコース含有コーンシロップを添加し、十分に混合する。この時点で、必要があればいずれかの所望の色素を添加して、所要の色を付与する。色素は、十分に溶解するものを用いる。

上記混合物を、125℃に加熱した蒸気ジャケットケトルに入れる。そこから、混合物を、ポンプで貯蔵容器に入れて、連続クッカーに供給する。シロップがクッカーにおけるコイルを通過するうちに、125～150℃の温度に到達し、その後、スチーム真空エジェクタにより、真空 28～29 インチに維持した受け入れケトルに約 6～7 分間供給する。この間に、水含量が約 1% 以下に減少するまで水が除去され、適当な溶融あめ基剤が形成する。溶融あめ基剤をゆっくりと

冷却することで、あめ基剤を調製する。

#### 【0068】

次に、酸化型グルタチオン、クエン酸及び模倣フレーバ（粉末状）を、ポリエチレングリコールに添加して薬剤混合物を調製する。次に、該混合物を、約90℃で加熱することにより流動化する。得られた熱流体混合物を、溶融あめ基剤（温度を約100℃又はそれよりもわずかに低い温度に低下させたもの）に、適当に混合しながら迅速に添加する。次に、全塊を、十分に混練した後、スピニングマシンに移し、それをロゼンジ形成ダイに押し出すことで酸化型グルタチオン含有ドロップを調製する。

#### 【0069】

#### 実施例7 酸化型グルタチオン含有ドロップの調製（2）

実施例6で得られる薬剤混合物添加溶融あめ塊を、冷却テーブルに流し、冷却テーブル上で半固体塊に固化した後、酸化型グルタチオンの単位摂取量を摂取するためのいずれか所望の形状に成形することにより、酸化型グルタチオン含有ドロップを調製する。

#### 【0070】


#### 【発明の効果】

本発明により、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩を含有するコロナウィルス感染の予防、治療効果を持つ組成物が提供される。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、還元型グルタチオンのコロナウィルス増殖抑制効果を示す図である。グラフAは、BCVとしてKakegawa株を用いた場合、グラフBは、Mebus株を用いた場合の結果を示し、グラフAの●、○および□はそれぞれ、256HA、25.6HAおよび2.56HAのKakegawa株、グラフBの●および○は0.64HAおよび0.064HAのMebus株についての結果を示す。また、グラフの横軸は、還元型グルタチオンの濃度、縦軸は、ヘマグルチニン（HA）価を表す。

【図2】 図2は、還元型グルタチオンの経時的なコロナウィルス増殖抑制効果

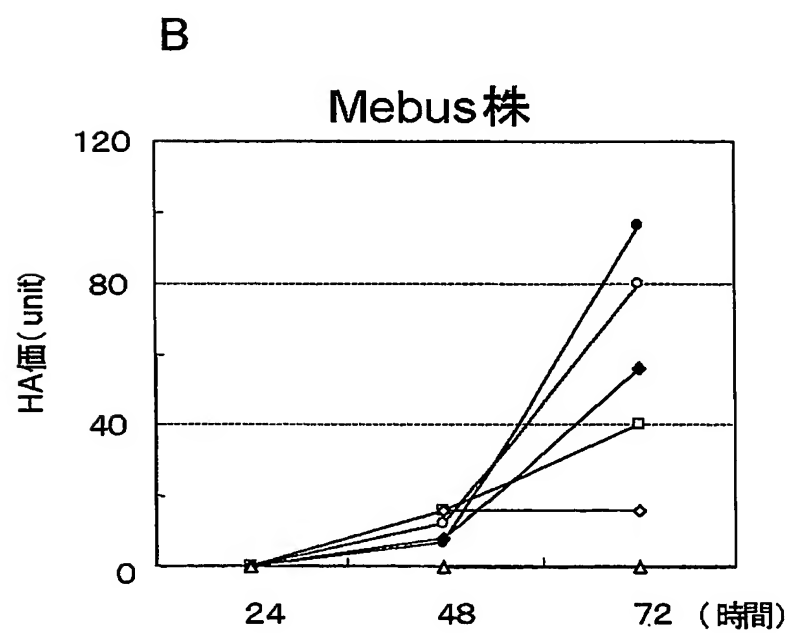
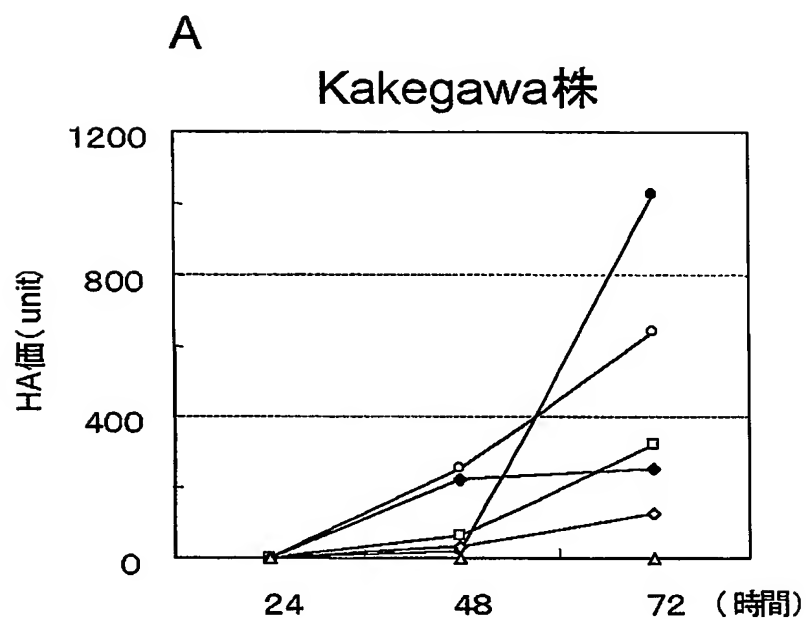


を示す図である。グラフ A は、BCV として Kakegawa 株を用いた場合、グラフ B は、Mebus 株を用いた場合の結果を示し、グラフの●、○、◆、□、◇および△はそれぞれ、0、1、5、10、20 および 30 mmol/l の還元型グルタチオンについての結果を示す。また、グラフの横軸は、細胞とコロナウィルスを接触させてからの経過時間、縦軸は、ヘマグルチニン (HA) 価を表す。

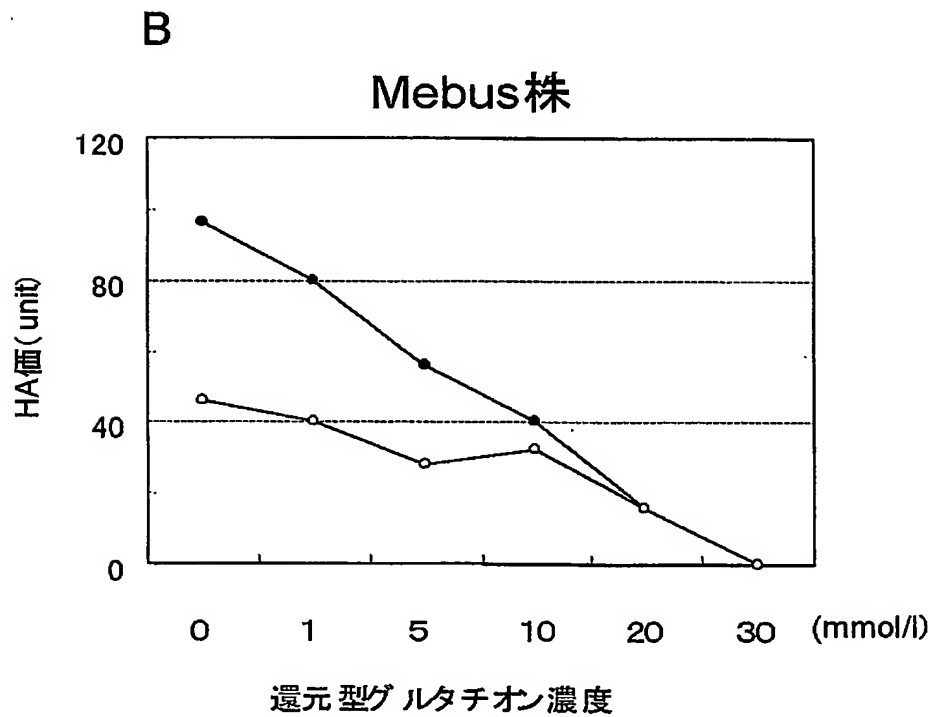
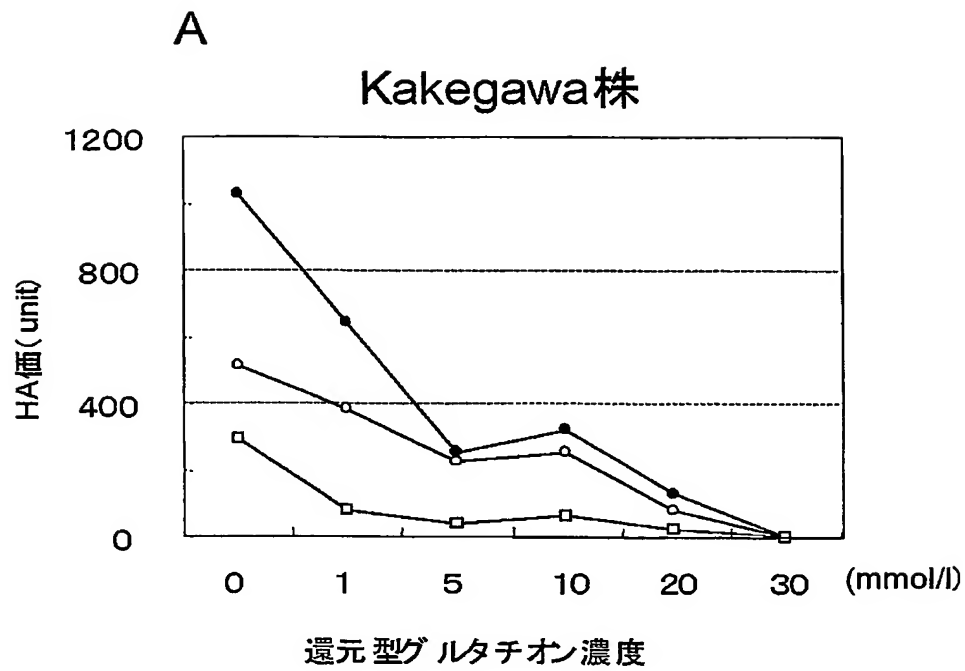
【書類名】

図面

【図 1】



【図 2】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 コロナウィルス感染症の予防または治療に有効な組成物を提供することを目的とする。

【解決手段】 本発明によれば、還元型グルタチオン若しくは酸化型グルタチオンまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するコロナウィルス感染症の予防または治療用組成物、1種以上の酸化防止剤を含有する該組成物、コロナウィルスが、重症急性呼吸器症候群 [Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)] ウィルスである該組成物、および組成物が医薬、食品または食品添加物である該組成物が提供される。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 9 9 5 9 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 1 0 2 9 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 6 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号
氏 名	協和醗酵工業株式会社